Toxicité des collyres. Appliqués directement sur la surface oculaire, les différents agents contenus dans un collyre peuvent avoir des effets toxiques ou allergisants, même si ces derniers se sont considérablement réduits grâce aux progrès récents de la pharmacologie oculaire.

Toxicité cornéenne et conjonctivale des collyres

EMMANUELLE BRASNU-DE CENIVAL*
CHRISTOPHE BAUDOUIN*, **
* Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts ; Institut de la vision, Inserm UMRS 968, UPMC Univ Paris 06, UMR S 968, Paris, France
** Service d'ophtalmologie, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, université de Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France
ebrasnu@15-20.fr
cbaudouin@15-20.fr

E. Brasnu-de Cernival déclare des liens ponctuels pour Alcon, Allergan et Horus.

C. Baudouin déclare des liens ponctuels pour Alcon, Allergan, Santen et Théa.

La plupart des médicaments ou dispositifs médicaux utilisés en ophtalmologie sont disponibles sous forme topique, plus communément dénommée « collyre », associant la plupart du temps un principe actif et des excipients, et parfois un agent conservateur.

Allergie ou toxicité ?

Les allergies aux collyres sont principalement des allergies dites retardées ou de type IV, se traduisant par un eczéma des paupières associé à un œdème conjonctival, ou chémosis, pouvant survenir plusieurs semaines après le début du traitement. Plus rarement, les collyres peuvent induire une hypersensibilité de type I facilement identifiable par un prurit, une urticaire, ou un chémosis apparaissant dans les secondes, minutes, ou heures suivant l'administration.
Contrairement aux réactions allergiques nécessitant une sensibilisation préalable, les effets toxiques proprement dits peuvent se manifester dès le premier contact. Ils sont plus fréquents, surtout en utilisation chronique. Ils peuvent être liés directement au principe actif, mais pas seulement, car les conservateurs, lorsqu'ils sont présents, peuvent eux aussi induire une toxicité au long cours, en particulier les ammoniums quaternaires comme le chlorure de benzalkonium. En effet, ce conservateur, par ses propriétés physico-chimiques et en fonction de sa concentration, peut entraîner des effets directs sur les cellules de la surface oculaire, notamment de mort cellulaire, pro-inflammatoires ou pro-oxydants, ou exercer une toxicité indirecte par un effet détergent sur le film lacrymal.

Figure 1. Patiente ayant une blépharite importante en rapport avec une allergie de contact bilatérale localisée au niveau des paupières supérieures et inférieures.

Manifestations au niveau des paupières

Il n'est pas rare que les mécanismes de toxicité des collyres se manifestent au niveau palpébral, qu'il s'agisse de phénomènes d'allergie ou de toxicité, entraînant une >>>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

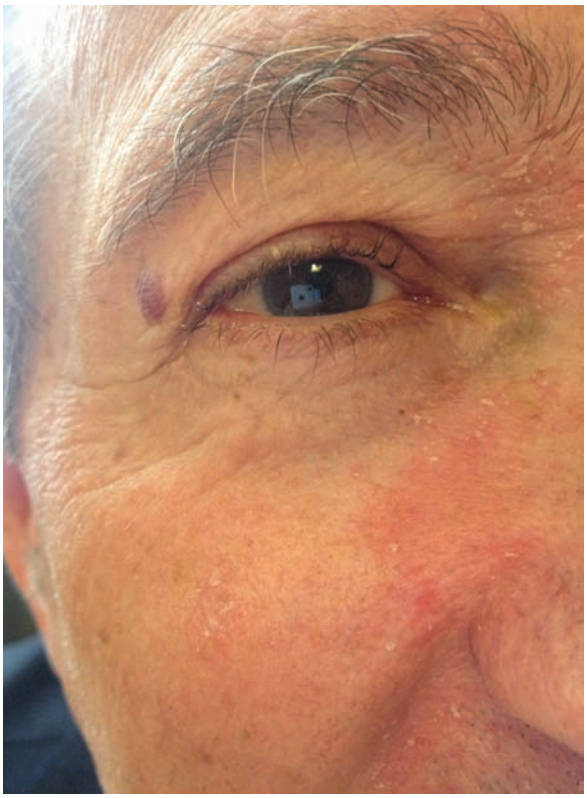

Figure 2. Allergie de contact avec eczéma palpébral chez un patient traité au long cours par des collyres antiglaucomateux.

urticaire, un œdème palpébral (hypersensibilité de type I), ou un eczéma de contact. Ces manifestations peuvent être liées au contact direct du collyre avec les paupières, les lésions cutanées reproduisant parfois le trajet des gouttes sur la joue (fig. 1 et 2), ou être d'origine manuportée. Dans tous les cas, et surtout si l'agent en cause ne peut être substitué ou arrêté, ce qui est toujours préférable, des règles d'utilisation simples peuvent être expliquées aux patients, comme l'essuyage systématique de l'excédent de collyre avec un mouchoir après l'instillation, et le lavage des mains avant et après la manipulation des collyres.

Effets sur la conjonctive et la cornée

Les effets toxiques ou allergiques des collyres sur la conjonctive peuvent se manifester par des signes divers, certains orientant néanmoins vers un mécanisme ou un autre. En effet, le patient allergique se plaint souvent d'un prurit qui, bien qu'évocateur, n'est aucunement spécifique. Les autres signes fonctionnels sont le larmoiement, la sensation d'œil sec ou de corps étranger, des brûlures, des douleurs, etc. L'examen de l'œil doit rechercher une hyperhémie conjonctivale (œil rouge), la présence de sécrétions, de papilles ou de follicules (petites surélévations de la muqueuse conjonctivale situées au niveau de la conjonctive tarsale), de symblépharons (adhérences conjonctivales). L'examen de la cornée, en revanche, ne peut être réalisé qu'après instillation de fluorescéine et utilisation d'un filtre écran jaune et idéalement d'un biomicroscope (lampe à fente). Il permet de rechercher une kératite ponctuée superficielle (fig. 3), plus rarement des ulcères ou des infiltrats, et d'évaluer la qualité du film lacrymal (temps de rupture du film lacrymal).

Effets toxiques liés aux principaux collyres

Certaines classes thérapeutiques de collyres peuvent entraîner des effets oculaires spécifiques sur la cornée et la conjonctive.[1]

Les anesthésiques locaux, en utilisation répétée avant une chirurgie par exemple, ou en cas d'automédication, peuvent entraîner des effets toxiques principalement sur la cornée : une kératite ponctuée superficielle, parfois des ulcérations ou une néovascularisation cornéenne. Il est donc fortement déconseillé de prescrire des anesthésiques de contact dans toute pathologie douloureuse oculaire, même en cas d'insistance du patient qui aurait été soulagé par le collyre utilisé lors de l'examen, d'autant plus que celui-ci va avoir tendance à répéter les instillations dès la disparition de l'effet anesthésiant, induisant un véritable cercle vicieux dangereux pour la surface oculaire.

Les mydriatiques et cycloplégiques, particulièrement la phényléphrine, peuvent être allergisants, ou avoir des effets toxiques directs sur la cornée (souffrance épithéliale) et sur la conjonctive par un effet vasoconstricteur (hypoxie conjonctivale).

Les antibiotiques, antiviraux et antiseptiques, outre une allergie souvent facilement indentifiable, ont aussi une toxicité propre se manifestant par une kératite ponctuée superficielle, des dépôts cornéens (ciprofloxacine en collyre), ou une inflammation conjonctivale. Les antibiotiques et antiviraux peuvent également induire la sélection de germes résistants.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent avoir un effet épithéliotoxique sur la cornée. L'apparition d'une kératite sous traitement par AINS en collyre doit donc les faire arrêter.

Les corticoïdes topiques, en revanche, induisent rarement des effets importants sur la surface oculaire. Ils peuvent néanmoins aggraver des infections virales ou fongiques cornéennes. Ils sont aussi connus pour retarder la cicatrisation cornéenne, en plus de leur effet sur la pression intra-oculaire et sur la cataracte, et doivent ainsi toujours faire l'objet d'une prescription de courte durée ou d'une surveillance régulière par un ophtalmologiste.

Les collyres antiglaucomateux, souvent prescrits à vie, sont parfois l'objet de phénomènes d'intolérance, plus fréquents lorsque plusieurs collyres sont prescrits par jour (multithérapie) et après plusieurs années de traitement.[2] Ces phénomènes ne doivent pas être négligés chez les patients glaucomateux, car ils peuvent avoir un impact sur l'observance thérapeutique et sur le pronostic même de la maladie.[3] Ils se manifestent le plus souvent par des signes d'irritation locale, ou plus rarement par des réactions allergiques aiguës ou subaiguës facilement reconnaissables. Une allergie retardée n'est pas rare, et dans ce cas le lien entre la symptomatologie et le collyre peut être plus difficile à

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

établir. Les effets allergiques étant réversibles à l'arrêt du traitement, la substitution par un autre collyre ou la réalisation d'une fenêtre thérapeutique peuvent constituer un bon test diagnostique, mais cela relève de la décision de l'ophtalmologiste qui s'appuie sur le contexte clinique (pression intra-oculaire, stade du glaucome, etc.).

Les conservateurs, en particulier le chlorure de benzalkonium, sont aussi susceptibles de participer à des manifestations variées au niveau de la surface oculaire par leur potentiel irritant et/ou allergisant : blépharite, dysfonctionnement des glandes de Meibomius, inflammation chronique de la conjonctive, instabilité lacrymale.[4] Ainsi, le chlorure de benzalkonium, par ses effets toxiques et pro-inflammatoires, est susceptible d'aggraver ou d'induire une sécheresse oculaire ou une réaction allergique, par son action détergente sur le film lacrymal ou directe sur les cellules de la surface oculaire.[5] Heureusement, il existe aujourd'hui de nombreuses alternatives à ce conservateur dans les collyres, comme les collyres en unidoses ou certains flacons multidoses utilisant un conditionnement spécifique sans conservateur. Ces collyres sont donc à privilégier en cas d'allergie vraie au chlorure de benzalkonium, chez des patients ayant une sécheresse ou une allergie oculaire, ou devant l'apparition de signes d'intolérance attribuables aux conservateurs, qu'il faut rechercher à l'interrogatoire.

QUELLE PRÉVENTION ? QUELLE CONDUITE À TENIR ?

Quelques conseils simples aux patients sur le mode d'instillation peuvent être utiles pour réduire les effets locaux, principalement palpébraux : veiller à n'instiller qu'une seule goutte et à l'essuyage de l'excédent de collyre, procéder au lavage des mains systématique avant et après l'instillation.

Les collyres anesthésiques ne doivent jamais être prescrits. Les corticoïdes locaux ne doivent pas l'être sur des durées longues ou de façon répétée sans suivi ophtalmologique.

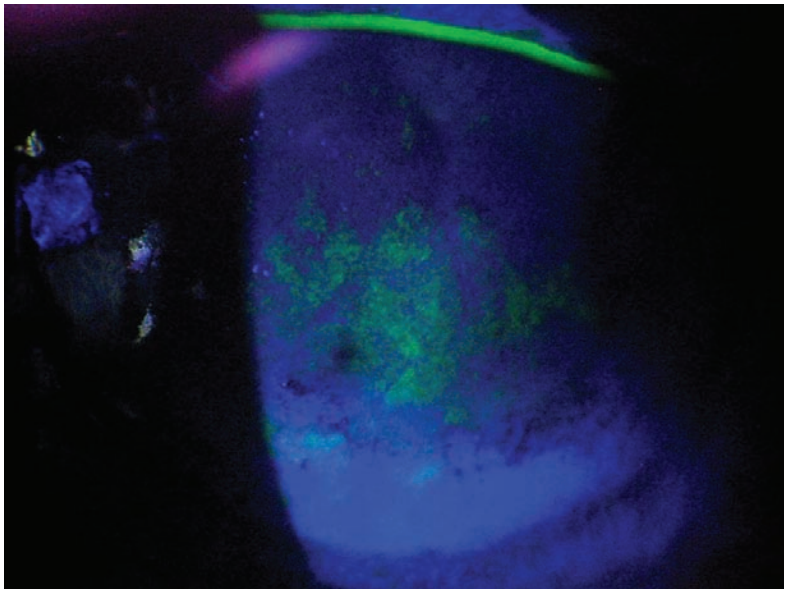

Figure 3. Kératite ponctuée superficielle diffuse chez un patient traité au long cours par des collyres contenant des conservateurs (examen biomicroscopique après coloration à la fluorescéine).

En outre, tout signe relatif à une atteinte cornéo-conjonctivale chez un porteur de lentilles doit conduire immédiatement au retrait des lentilles et à consulter rapidement un ophtalmologiste, en raison du risque d'infection grave.

Dans tous les cas, lorsqu'on soupçonne une intolérance à un collyre, il est préférable d'en référer à un ophtalmologiste qui jugera de la possibilité de l'arrêter ou non. Cela peut permettre aussi d'éviter l'écueil de l'escalade thérapeutique qui consiste à rajouter un collyre antiallergique chez un patient ayant une allergie à un autre collyre.

Les conservateurs, et en particulier le chlorure de benzalkonium, étant reconnus comme potentiellement toxiques au long cours et étant encore le dénominateur commun de nombreux collyres, les collyres sans conservateur sont à privilégier chez les patients fragiles (œil sec, allergie). De plus, en présence de signes évocateurs de toxicité *(v. supra)*, une substitution doit être aussi envisagée lorsque cela est possible. Il est également important de bien préciser le mode de conditionnement sur l'ordonnance pour les médicaments existant sous les deux formes (avec et sans chlorure de benzalkonium) afin de s'assurer de la délivrance de la formulation sans conservateur (c'est-à-dire unidoses *vs* flacon avec chlorure de benzalkonium).

RÉFÉRENCES

1. Hoang-Xuan T, Baudouin C, Creuzot-Garcher C. Inflammation chronique de la conjonctive. Stuttgart: Thieme, 2001.
2. Aptel F, Labbe A, Baudouin C, et al. Traitement du glaucome, conservateurs et surface oculaire. J Fr Ophtalmol 2014;37:728-36.
3. Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? Clin Ophthalmol 2015;9:785-93.
4. Baudouin C, Labbe A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res 2010;29:312-34.
5. Vaede D, Baudouin C, Warnet JM, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres: vers une prise de conscience de leur toxicité. J Fr Ophtalmol 2010;33:505-24.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN